

T S3/5/1-4

3/5/1

DIALOG (R) File 352:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011017953 **Image available**

WPI Acc No: 1996-514903/199651

XRAM Acc No: C96-161202

Use of Aspirin or Satigrel as angiogenesis inhibitors - in treatment of cancer, inflammation and diabetic retinopathy

Patent Assignee: EISAI CO LTD (EISA)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 8268886	A	19961015	JP 9574744	A	19950331	199651 B

Priority Applications (No Type Date): JP 9574744 A 19950331

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 8268886	A	6	A61K-031/275	

Abstract (Basic): JP 8268886 A

Use of Satigrel of formula (I) or Aspirin or their salts as angiogenesis inhibitors.

USE - The angiogenesis inhibitors are useful in the prevention and treatment of cancer of the stomach, lungs, liver, large bowel, colon, rectum, pancreas, prostate, bladder, kidney, ovaries, uterus, breast and skin, as well as in treating or preventing malignant melanoma, basal cell carcinoma, keloids, inflammation and diabetic retinopathy. Daily dosage comprises 0.01-2000 (pref. 1-1000) mg and admin. is oral or by intravenous injection, suppositories or percutaneous injection.

ADVANTAGE - The agent is safe.

Dwg. 0/1

Title Terms: ASPIRIN; ANGIOGENESIS; INHIBIT; TREAT; CANCER; INFLAMMATION; DIABETES; RETINOPATHY

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): A61K-031/275

International Patent Class (Additional): A61K-031/60

File Segment: CPI

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-268886

(43)公開日 平成8年(1996)10月15日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/275	ADU		A 6 1 K 31/275	ADU
	ABE			ABE
31/60	ABL		31/60	ABL
	ADS			ADS
	AED			AED
審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 6 頁)				

(21)出願番号 特願平7-74744

(22)出願日 平成7年(1995)3月31日

(71)出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72)発明者 昆 和典

愛媛県松山市水泥町 753-11

(72)発明者 藤原 隆

愛媛県温泉郡重信町西岡 59942

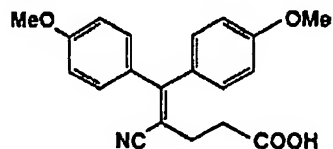
(54)【発明の名称】 血管新生抑制剤

(57)【要約】

【目的】 血管新生抑制作用に基づく、血管新生抑制作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤、特に胃癌、肺癌、肝癌、大腸癌、結腸癌、直腸癌、膀胱癌、前立腺癌、膀胱癌、腎臓癌、卵巣癌、子宮癌、乳癌、皮膚癌、悪性黒腫あるいは基底細胞癌、ケロイド、炎症または糖尿病性網膜症等の予防・治療・改善剤を提供する。

【構成】 下記一般式で表されるサチグレル

【化1】



またはアスピリンから選ばれた1種以上またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする、血管新生抑制作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤。

(2)

特開平 8-268886

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 サチグレルまたはアスピリンから選ばれた 1 種以上またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする血管新生抑制作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤。

【請求項 2】 制癌剤、抗癌剤、癌増殖抑制剤または抗悪性腫瘍剤である請求項 1 記載の血管新生抑制作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤。

【請求項 3】 ケロイド抑制剤である請求項 1 記載の血管新生抑制作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤。

【請求項 4】 抗炎症剤である請求項 1 記載の血管新生抑制作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤。

【請求項 5】 抗糖尿病性網膜症剤である請求項 1 記載の血管新生抑制作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、血管新生の抑制作用に基づく、胃癌、肺癌、肝癌、大腸癌、結腸癌、直腸癌、膵臓癌、前立腺癌、膀胱癌、腎臓癌、卵巣癌、子宮癌、乳癌、皮膚癌、悪性黒腫あるいは基底細胞癌、ケロイド、炎症または糖尿病性網膜症等の予防・治療・改善剤に関する。

【0002】

【発明の背景】血管新生は、胎生期の血管網形成から固形腫瘍の成長、創傷治癒などの病理的過程において広く認められる。その機序は、従来は既存の細静脈、毛細血管からの血管内皮細胞の遊走、増殖あるいは管腔形成によると考えられていたが、近年線維芽細胞が内皮細胞へ分化し、新たな血管が形成されることが見出された。こうした血管新生は、固形腫瘍やケロイド等の疾患に特に深く関わっている。

【0003】近年、疾患治療あるいは療養において、クオリティ・オブ・ライフ（生命・生存の質）を重要視する傾向が全社会的に高まりつつあり、従来の制癌剤、抗癌剤、癌増殖抑制剤または抗悪性腫瘍剤のように副作用の強い薬剤に変わる、有効性を保ちつつ、長期投与しても安全性の高い薬剤が求められていた。

【0004】また、やけど等の創傷治癒の過程において形成されるケロイドも、身体的あるいは精神的な後遺症として多大な影響が残る、また治癒後の社会活動においても大きな影響がある。そこで前記と同様クオリティ・オブ・ライフを追求する理由により、有用性の高い予防・治療・改善剤が求められていた。

【0005】さらに、炎症あるいは糖尿病性網膜症においても血管新生が関与していることが知られているが、有効な治療薬はないのが現状であり、有用性の高い予防・治療・改善剤が求められていた。

【0006】

【従来技術】例えば、W094/14851号公報には、2-0,3-0-

デスルフェイテッド(Desulfated)ヘパリンが血管新生抑制に有効であることが開示されている。

【0007】また特公表6-506702号公報あるいは特公表6-509116号公報には、遺伝子組替等によって得られる血小板第四因子あるいはその関連ポリペプチドが、血管新生抑制に有効であることが開示されている。

【0008】さらに、EP-499544号公報には、テトラヒドロチエノピリジン誘導体が同様に有効であることが開示されている。

【0009】

【本発明が解決しようとする問題点】W094/14851号公報に開示されている、2-0,3-0-デスルフェイテッド(Desulfated)ヘパリンは、抗血液凝固剤であるヘパリンの誘導体であるが、ヘパリンは静脈内注射以外の経路では投与できず、また出血を生じさせやすくする副作用があった。また2-0,3-0-デスルフェイテッド(Desulfated)ヘパリン自体は新規化合物であり、臨床における有効性・安全性が全く確認されていなかった。

【0010】次に特公表6-506702号公報あるいは特公表6-509116号公報に開示されている、血小板第四因子あるいはその関連ポリペプチドについても、蛋白質であるため静脈内注射以外の経路では投与できず、かつ臨床における有効性・安全性は全く確認されておらず、アナフィラキシーショックの恐れもあった。

【0011】また、EP-499544号公報に開示されている、テトラヒドロチエノピリジン誘導体では経口投与が可能になると思われるが、やはり新規化合物であり、臨床における有効性・安全性が全く確認されていなかった。

【0012】このような背景のもとに、安全性が高く、有用性の高い、血管新生抑制剤、特に、各種固形癌、ケロイド、炎症または糖尿病性網膜症等の予防・治療・改善剤が強く望まれていた。

【0013】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは、前記の要件を備えている化合物について鋭意研究を行ってきた。その結果、血小板凝集抑制剤として既に臨床で広く利用されているサチグレルまたはアスピリンから選ばれた 1 種以上またはその薬理学的に許容される塩が、血管新生抑制作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤として所期の目的を達することを見出し本発明を完成した。

【0014】したがって、本発明の目的は、血管新生の抑制作用に基づく、胃癌、肺癌、肝癌、大腸癌、結腸癌、直腸癌、膵臓癌、前立腺癌、膀胱癌、腎臓癌、卵巣癌、子宮癌、乳癌、皮膚癌、悪性黒腫あるいは基底細胞癌、ケロイド、炎症または糖尿病性網膜症等における臨床的有用性の高い予防・治療・改善剤を提供することにある。

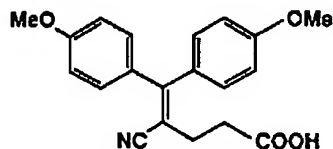
【0015】本発明にかかるサチグレル(Satigrel, INN

3

登録名)とは、特開昭63-10743号公報に記載されている4-Cyano-5,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-pentanoic acid (CAS登録番号; 111753-73-2)であり、下記化学式で表される製造承認申請中の血小板凝集抑制剤である。

【0016】

【化1】



【0017】またその薬理学的に許容される塩とは、サチグレルと塩を形成するものであれば限定されないが、具体的には例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属の付加塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属の付加塩、アミンの付加塩、アミノ酸の付加塩などを挙げることができる。

【0018】次に、本発明にかかるアスピリン(Aspirin)とは、CAS登録番号が 50-78-2 である血小板凝集抑制剤あるいは解熱剤であり、ナトリウム塩等の塩を形成していてもよい。

【0019】続いて、本発明化合物の代表例として、サチグレルの急性毒性試験結果を示す。

【急性毒性試験】7～8 週齢の Slc:SD ラットおよび Slc:ICRマウスを各群雌雄各5匹を用い、経口、腹腔内および皮下投与による単回投与毒性試験を実施した。(腹腔内および皮下投与の媒体; 生理食塩水) LD₅₀ 値を下表にまとめる。

【0020】

【表1】

サチグレルの急性毒性 (LD₅₀; mg/Kg)

投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	940	891	436	337
腹腔	342	379	254	220
皮下	1140	839	445	495

【0021】これらの LD₅₀ 値は、静脈内投与での臨床用量の約500倍以上であり、安全性は極めて高い。

【0022】次に本発明化合物の投与剤型としては、例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤などの経口製剤、軟膏、貼付剤、坐剤等の外用剤および注射製剤が挙げられる。製剤化の際には、通常の製剤担体を用いて常法により製造することができる。

【0023】すなわち経口製剤を製造するには、サチグレルまたはアスピリンから選ばれた1種以上またはその薬理学的に許容される塩と、賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

(3)

特開平8-268886

4

【0024】賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。

【0025】また注射用製剤を製造する際には、主剤にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

【0026】外用剤を製造する際は方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。

【0027】使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じて、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防霉剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて他の分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

【0028】本発明におけるサチグレルまたはアスピリンの臨床投与量は、症状、重症度、年齢、合併症、塩形成の有無などによって異なり限定されず、また塩の種類・投与経路などによっても異なるが、通常成人1日あたり0.01mg～2000mgであり、好ましくは0.1mg～1500mgであり、さらに好ましくは1mg～1000mgであり、これを経口、静脈内、坐剤としてまたは経皮投与する。

【0029】次に本発明化合物の代表例として、サチグ

(4)

特開平8-268886

5

6

レルを有効成分とする錠剤および注射用製剤の製剤例を実施例として示す。しかし本発明の実施例がこれらに限定されないことは言うまでもない。

【0030】

【実施例】

実施例1 サチグレルの錠剤

下記処方に従って、常法によりサチグレルの錠剤を得た。

【0031】

【表2】

1錠中の組成(単位:mg)

サチグレル	1.0
マンニトール	適量
トウモロコシデンプン	10.0
結晶セルロース	10.0
ヒドロキシプロピルセルロース	2.5
カルボキシメチルカルシウム	3.8
ステアリン酸カルシウム	0.2

【0032】実施例2 サチグレルの注射用製剤

下記処方を注射用蒸留水または生理食塩水に溶解し、クエン酸でpHを調整し、次いで無菌濾過後、凍結乾燥して注射用製剤を得た。

【0033】

【表3】

1バイアル中の組成(単位:mg)

サチグレル・ナトリウム	1.0
マンニトール	1.0
クエン酸	適量

【0034】次に本発明の効果を示すため、代表例としてサチグレルの血管新生抑制作用試験例を掲げる。

【0035】

【発明の効果】

(実験方法)

(1) 被験化合物

前記実施例2で得たサチグレル注射用製剤を、注射用蒸留水に溶解して試験に用いた。

【0036】(2) 実験デザイン

方法は Asano らの方法(Bull. Inst. Publ. Health, 12:34-44, 1963.)に準拠して行った。詳細を以下に示す。被験動物として、体重2500~3000gの成熟家兔21羽を、一群5~6羽、4群に分け、無麻酔下で自然腹臥位にドラム固定した。家兔を金属性のドラムに固定後、耳介を剃毛し、ペントバルビタールで麻酔(40mg/kg)した。次に、耳介中心動脈が左右に分岐して形成されているアーケードになるべく近接する部位を観察窓の装着部位として、特殊なパンチャーで円形に打ち抜き、次いでその周囲の内・外側の皮膚を小型のメスで鈍的に剥離して切除した(直径6mmφ×深さ100μm)。耳介両面から透明アクリル板で挟んで観察窓をつくり、生理食塩水を注入した後、ネジで固定した。一方、観察用顕微鏡には写真、ビデオ装置を取り付け、観察窓内に現れてくる血管網を観察した。その後1日1回、コントロール群(n=6)には生理食塩水を、本発明化合物群(各n=5)には、サチグレル・ナトリウム(0.6, 1.7, 17μg/kg)をそれぞれ3週間投与した。3週間、イメージアナライザーで血管の新生度を観察評価した。

【0037】(3) 結果

被験化合物としてサチグレル・ナトリウム(0.6, 1.7, 17μg/kg)をそれぞれ投与した群のチャンバー内に占める新生血管網の割合を、生理食塩水投与群のそれと比較した結果を、表4および図1に示した。(それぞれ平均±標準偏差で示す。)

【0038】

【表4】

(5)

特開平 8-268886

7

8

日	サチグレル投与量 ($\mu\text{g}/\text{Kg}$)			
	0 対照群 (n=6)	0.6 (n=5)	1.7 * (n=5)	17.0 ** (n=5)
8	12.1 \pm 12.1	14.6 \pm 5.5	8.4 \pm 7.3	2.3 \pm 2.3
9	30.0 \pm 14.5	24.8 \pm 7.4	15.6 \pm 10.6	5.8 \pm 5.8
10	46.6 \pm 12.8	37.1 \pm 7.9	27.6 \pm 13.4	17.6 \pm 13.1
11	58.9 \pm 11.3	47.3 \pm 9.2	38.8 \pm 9.6	28.4 \pm 12.1
12	69.0 \pm 9.6	60.6 \pm 8.6	47.2 \pm 7.6	37.1 \pm 10.8
13	81.1 \pm 8.6	73.6 \pm 9.3	55.1 \pm 6.9	45.3 \pm 10.5
14	89.4 \pm 7.7	80.5 \pm 7.8	64.9 \pm 9.3	52.7 \pm 9.9
15	94.0 \pm 6.3	86.7 \pm 8.0	75.8 \pm 12.8	60.8 \pm 10.5
16	96.9 \pm 4.6	91.7 \pm 6.4	81.3 \pm 13.1	70.3 \pm 6.8
17	98.6 \pm 2.8	96.0 \pm 4.2	85.4 \pm 13.0	72.0 \pm 10.4
18	99.6 \pm 0.7	98.5 \pm 2.3	88.2 \pm 10.8	76.8 \pm 10.8
19	99.9 \pm 0.1	99.6 \pm 0.9	90.9 \pm 8.3	79.9 \pm 10.9
20	100	99.9 \pm 0.3	94.0 \pm 7.0	83.0 \pm 10.3
21	100	100	95.3 \pm 5.6	85.1 \pm 10.7

曲線下面積群間比較検定法 *; $P<0.05$, **; $P<0.01$

【0039】表4および図1から明らかなように、生理食塩水を投与したコントロール群と比較して、サチグレル・ナトリウムを $1.7\mu\text{g}/\text{Kg}$ あるいは $17\mu\text{g}/\text{Kg}$ 投与した群では、有意に血管新生が抑制されていた。(曲線下面積群間比較検定法; $p(0.05)$, $p(0.01)$ 従って、本発明にかかる化合物は、その安全性が極めて高いこととあわせて、臨床上有用性の高い血管新生の抑制作用に基づく、胃癌、肺癌、肝癌、大腸癌、結腸癌、直腸癌、膵臓癌、前立腺癌、膀胱癌、腎臓癌、卵巣癌、子宮癌、乳

癌、皮膚癌、悪性黒腫あるいは基底細胞癌、ケロイド、炎症または糖尿病性網膜症等の予防・治療・改善剤となり得ることが示された。

【0040】

【図面の簡単な説明】

【図1】 処置群およびコントロール群における、血管新生の経時変化を示した図である。(平均 \pm 標準偏差で示す。)

(6)

特開平 8-268886

【図 1】

